

**Novel amine(s) are used to make new antibiotic erythromycin derivs.****Publication number:** FR2732684**Publication date:** 1996-10-11**Inventor:** AGOURIDAS CONSTANTIN; CHANTOT JEAN  
FRANCOIS; DENIS ALEXIS; GOUIN D AMBRIERES  
SOLANGE; LE MARTRET ODILE**Applicant:** ROUSSEL UCLAF (FR)**Classification:****- international:** C07H17/00; C07H17/08; C07H17/00; (IPC1-7):  
C07H17/08; A61K31/71; C07D209/08; C07D215/12;  
C07D233/61; C07D235/06; C07D239/74; C07D249/08;  
C07D249/18; C07D257/04; C07D277/28; C07D277/64;  
C07D471/04; C07D473/06; C07D213/74; C07D233/61;  
C07D471/04; C07D213/36; C07D333/00; C07D471/04**- european:** C07H17/00; C07H17/08F**Application number:** FR19950004089 19950406**Priority number(s):** FR19950004089 19950406

Report a data error here

**Abstract of FR2732684**

Erythromycin derivs. of formula (I) and their acid addn. salts are new. Z = H or an acid residue; R = - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>Ar or a gp. of formula (i); n = 3-5; Ar = heterocyclic radical (opt. with one or more substituents) chosen e.g. from gps. (a)-(c) or (e); and W, X, Y = CH or N. Also claimed are amines of formula RNH<sub>2</sub> (III).

---

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①1 N° de publication :

2 732 684

(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

95 04089

⑤1 Int Cl<sup>8</sup> : C 07 H 17/08, A 61 K 31/71, C 07 D 473/06, 471/04,  
277/64, 277/28, 257/04, 249/18, 249/08, 239/74, 235/06,  
233/61, 215/12, 209/08(C 07 D 471/04, 233:61, 213:74)(C 07 D  
471/04, 213:36, 333:00)

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 06.04.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 11.10.96 Bulletin 96/41.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : ROUSSEL UCLAF SOCIETE  
ANONYME — FR.

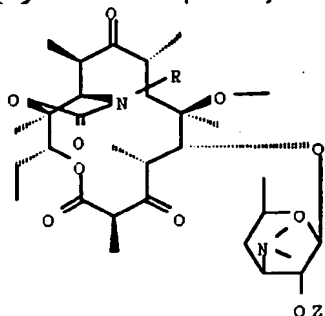
⑦2 Inventeur(s) : AGOURIDAS CONSTANTIN,  
CHANTOT JEAN FRANCOIS, DENIS ALEXIS, GOUIN  
D AMBRIERES SOLANGE et LE MARTRET ODILE.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire : ROUSSEL UCLAF.

⑤4 NOUVEAUX DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION  
COMME MEDICAMENTS.

⑤7 L'invention a pour objet les composés de formule (I):



(I)

dans lesquels  
- R représente un radical  $-(CH_2)_n$  Ar,  
- n représentant le nombre 3, 4 ou 5,  
- Ar représentant un radical hétérocyclique, éventuelle-  
ment substitué,  
- Z représentant un atome d'hydrogène ou le reste d'un  
acide.

Les composés de formule (I) présentent d'intéressantes  
propriétés antibiotiques.

FR 2 732 684 - A1



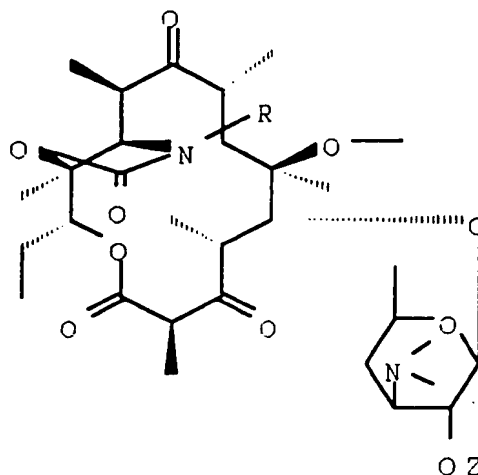
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :

5

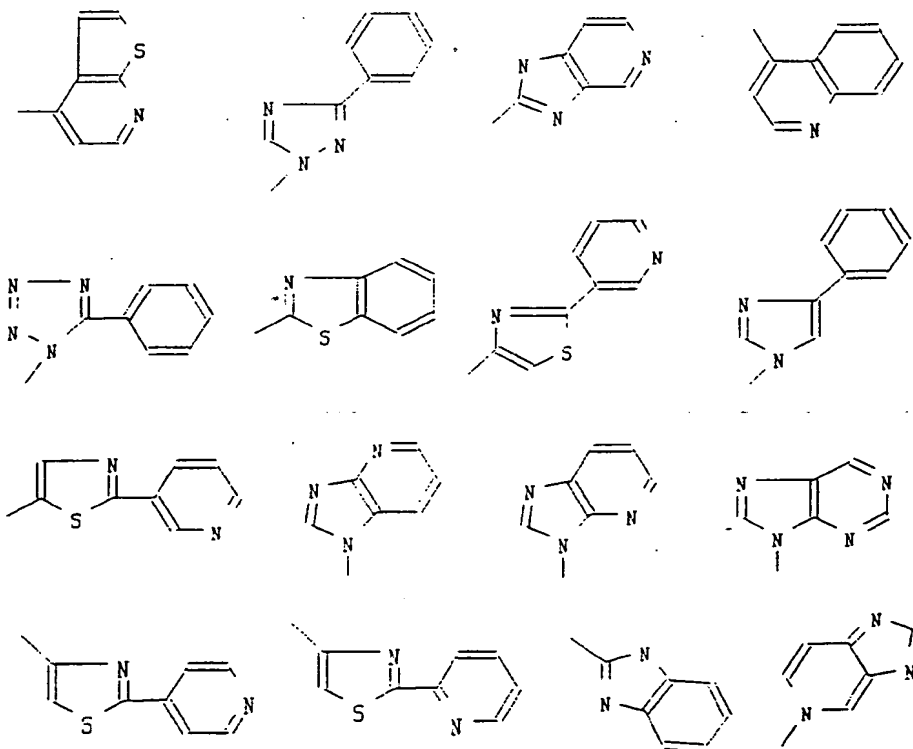
10

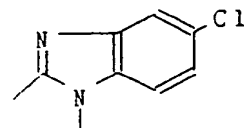
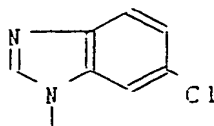
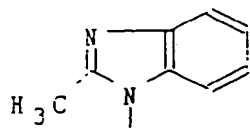
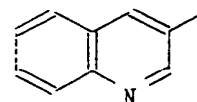
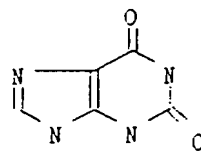
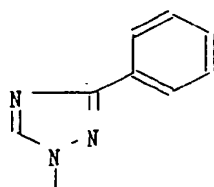
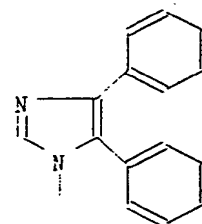
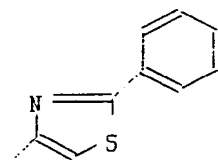
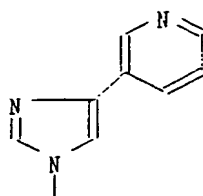
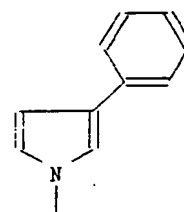
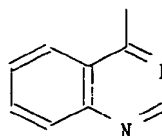
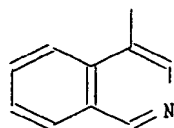
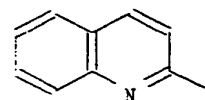
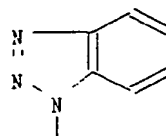
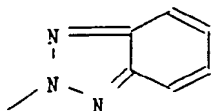
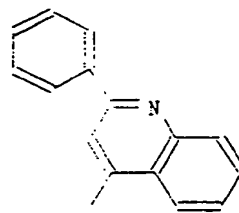
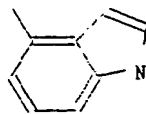
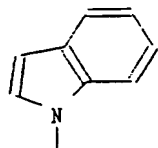
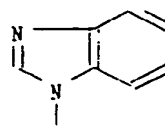
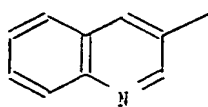
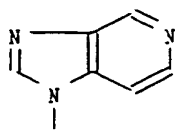
15



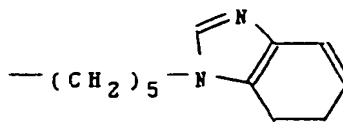
(I)

dans laquelle R représente un radical  $-(CH_2)_nAr$ , dans lequel n représente le nombre 3, 4 ou 5 et Ar représente un radical hétérocyclique, portant éventuellement un ou plusieurs substituants, choisi dans le groupe des radicaux :





ou R représente un radical



et Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

Comme exemple de sels d'addition des présents dérivés  
5 avec les acides minéraux ou organiques, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, sulfurique, phosphorique et spécialement les  
10 acides stéarique, éthylsuccinique ou laurylsulfurique.

Le radical hétérocyclique peut être substitué par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe constitué par les radicaux carboxyle libre, salifié, estérifié et amidifié, le radical hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux NO<sub>2</sub>,  
15 C=N, les radicaux alkyle, linéaire, ramifié ou cyclique, alkényle et alkynyle, linéaire ou ramifié, O-alkyle, O-alkényle et O-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle et N-alkyle, N-alkényle et N-alkynyle, renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou  
20 plusieurs atomes d'halogène, le radical



, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> identiques ou différents, représentant

un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 12 atomes de carbone, les radicaux aryle, O-aryle ou S-aryle carbocycliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocycliques  
25 comportant un ou plusieurs hétéroatomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des substituants mentionnés ci-dessus et le radical



30 -C-R<sub>3</sub>, R<sub>3</sub> représentant un radical alkyle renfermant

jusqu'à 12 atomes de carbone, ou un radical aryle carbocyclique ou hétérocyclique éventuellement substitué.

Lorsque le radical hétérocyclique comporte plusieurs cycles (reliés entre eux, ou condensés) le ou les substituants peuvent se trouver sur l'un et/ou l'autre des cycles hétérocycliques ou carbocycliques ; c'est ainsi par exemple que si un noyau hétérocyclique est relié ou condensé à un radical aryle, le noyau hétérocyclique et le noyau aryle peuvent tous deux porter un ou plusieurs substituants.

10 Le radical aryle est de préférence un radical phényle ou naphthyle,

- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, 15 éthynyle, propynyle, propargyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,

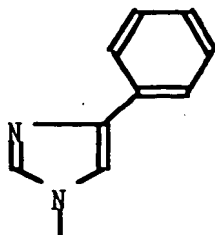
- l'halogène est de préférence le fluor, le chlore, ou le brome,

- le radical alkyle substitué par un atome d'halogène est de 20 préférence un radical  $\text{CHCl}_2$ ,  $\text{CHBr}_2$ ,  $\text{CHF}_2$ ,  $\text{CCl}_3$ ,  $\text{CBr}_3$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CCl}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$ ,

- le reste d'acide carboxylique est de préférence le reste acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, n-valéryle, isovaléryle, tert-valéryle et pivalyle.

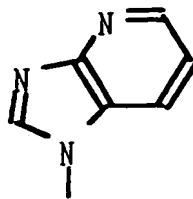
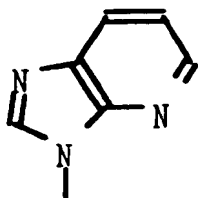
25 L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I), dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène et les composés de formule (I) dans lesquels n représente le nombre 4.

L'invention a tout spécialement pour objet les composés 30 de formule (I) dans lesquels Ar représente un radical :



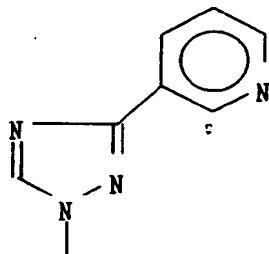
35 éventuellement substitué, ainsi que les composés de formule (I) dans lesquels R représente le radical :

5

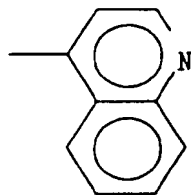


éventuellement substitué, ainsi que les composés de formule (I) dans lesquels Ar représente un radical :

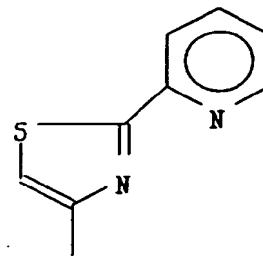
10



ou



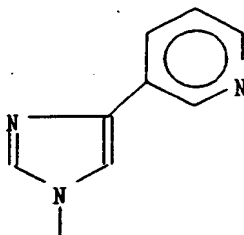
ou



15

éventuellement substitué et tout particulièrement les composés de formule (I) dans lesquels Ar représente un radical

25



éventuellement substitué.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale. Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer les composés suivants :

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-carbonyl ((4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-

- carbonyl ((4-(3H-imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-
- 5 carbonyl ((4-(1H-imidazo(4,5-b)pyridin-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-
- 10 carbonyl ((4-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-
- 15 carbonyl ((4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-
- 20 carbonyl ((4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-
- 25 carbonyl ((4-(7-méthoxy 4-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-
- 30 carbonyl ((4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-
- 35 carbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine.
- et tout particulièrement le
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxy-
- carbonyl ((4-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram <sup>+</sup> telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies 5 malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, bronchopneumonies, suppurations pulmonaires, les streptococcies telles que les 10 angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie.

Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme 15 Haemophilus influenzae, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma ou à des germes du genre Mycobactérium, Listeria, Meningocoques et Campylobacter.

La présente invention a donc également pour objet, à 20 titre de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre 25 de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits préférés de formule (I) définis précédemment à savoir les produits des exemples 1, 2, 3 et 29 à 35, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions 30 pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie 35 d'administration préférée est la voie buccale.

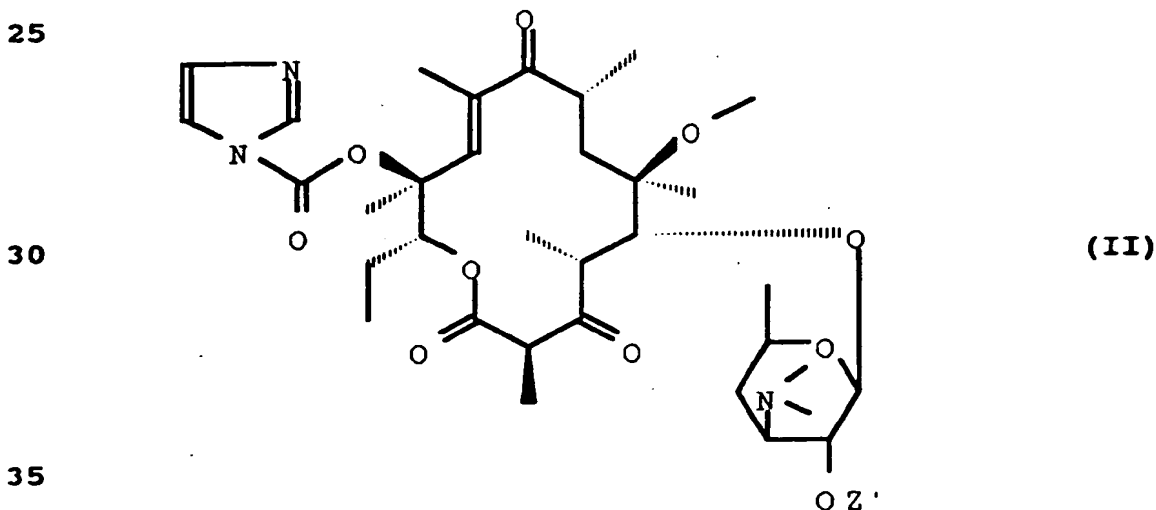
Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés, simples ou

dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des  
 5 excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols,  
 10 les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile  
 15 apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte  
 20 pour le produit de l'exemple 1 ou de l'exemple 2.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

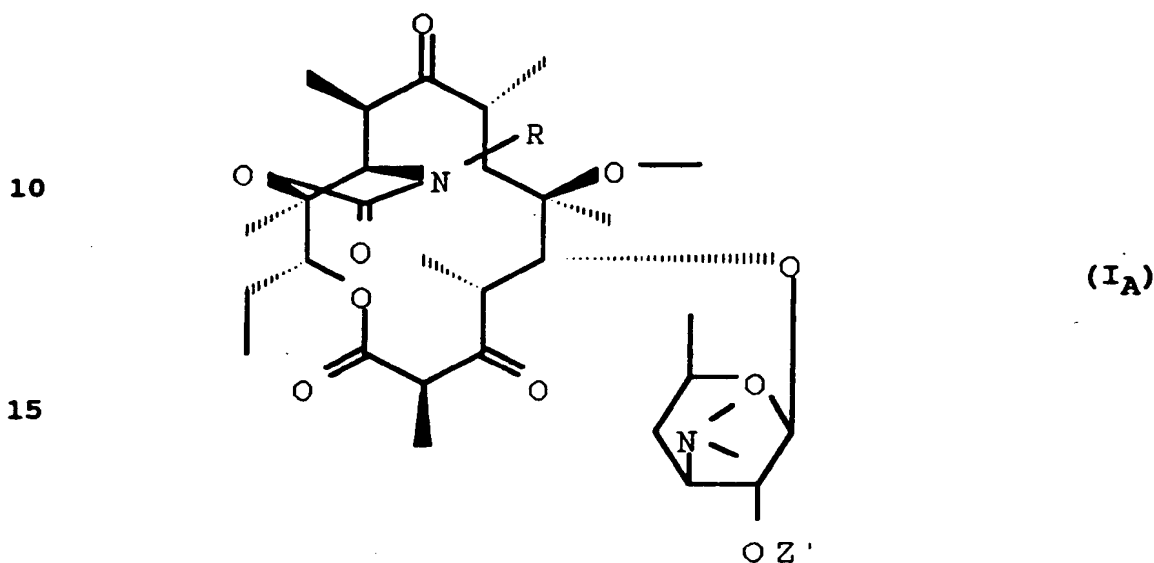


dans laquelle Z' représente le reste d'un acide, à l'action d'un composé de formule (III) :



(III)

dans laquelle R est défini comme précédemment, pour obtenir  
5 le composé de formule (I<sub>A</sub>) :



dans lesquels R et Z' conservent leur signification précé-  
20 dente, puis soumet le cas échéant, le composé de formule (I<sub>A</sub>)  
à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle  
en 2' et/ou le cas échéant, à l'action d'un acide pour en  
former le sel,  
- la réaction du composé de formule (II) avec le composé de  
25 formule (III) a lieu au sein d'un solvant tel que par exemple  
l'acétonitrile, le diméthylformamide ou encore le tétrahydro-  
furanne, le diméthoxy éthane ou le diméthylsulfoxyde,  
- l'hydrolyse de la fonction ester en 2' est réalisée à  
l'aide du méthanol ou de l'acide chlorhydrique aqueux,  
30 - la salification est réalisée au moyen d'acides selon les  
procédés classiques.

Les composés de formule (II) utilisés comme produits de  
départ sont décrits et revendiqués dans la demande de brevet  
européen 0 596 802.

35 Les composés de formule RNH<sub>2</sub> sont des produits connus  
d'une façon générale, toutefois les composés précis utilisés  
pour la préparation des produits des exemples sont nouveaux  
et sont en eux-mêmes un objet de l'invention, leur prépara-

tion est donnée ci-après.

Les composés de formule (III) :



(III)

5

peuvent par exemple être préparés selon les procédés décrits dans J. Med. Chem (1982) vol. 25 p. 947 et suivantes, Tetrahedron Letters vol. 32, n° 14, p. 1699-1702, (1991) ; J. Org. Chem. 54 (18) 4298, 301 (1989) ; J. Org. Chem. 28 (101) 10 2589 91 (1963) ou le brevet allemand 3 406 416. ; J. Org. Chem. 6-895-901 (1941) ou Synth. Commun 17 (14) 1741-8 (1987).

L'invention a particulièrement pour objet les amines de formule (III) telle que définie ci-dessus dont la préparation 15 est détaillée ci-après.

L'invention a tout particulièrement pour objet :

- la 4-phényl-1H-imidazole 1-butanamine,
- la 3H-imidazo(4,5-b)-pyridine 3-butanamine,
- la 1H-imidazo(4,5-b)-pyridine 3-butanamine,
- 20 - la 2-phényl-4-quinolinebutanamine,
- la 1H-benzotriazole 1-butanamine,
- la 2H-benzotriazole 2-butanamine,
- la 1-méthyl 1H-imidazo(4,5-c)-pyridine 2-butanamine,
- la 3-méthyl 3H-imidazo(4,5-c)-pyridine 2-butanamine,
- 25 - la 5-chloro 1H-benzimidazole 1-butanamine,
- la 7-méthoxy 4-quinolènebutanamine,
- la 1H-imidazo(4,5-c) pyridine 1-butanamine,
- la 9H-purine 9-butanamine,
- la 1-méthyl 1H-indole 4-butanamine,
- 30 - la 3-phényl 1H-1,2,4-triazole 1-butanamine (chlorhydrate),
- la 5-phényl 1H-tétrazole 1-butanamine (chlorhydrate),
- la 2-benzothiazolebutanamine,
- la 4-(thiéno(2,3-b) pyridine 4-yl butanamine,
- la 5,6-diméthyl 1H-benzimidazole 1-butanamine,
- 35 - la 3-quinoléine butanamine,
- la 2-quinoléine butanamine,
- la 5H-imidazo [4,5-c] pyridine 5-butanamine,
- la 1-méthyl 1H-benzimidazol 2-butanamine,

- la 6-chloro 1H-benzimidazol 2-butanamine,
  - la 2-méthyl 1H-benzimidazol 2-butanamine,
  - la 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
  - la 2-(3-pyridinyl) thiazol 5-butanamine,
  - 5 - la 7-méthoxyquinoléine 4-butanamine,
  - la 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
  - la 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
  - la 3-(3-pyridinyl) 1H 1,2,4-triazol 1-butanamine,
  - la 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol 1-butanamine,
  - 10 - la 2-(2-pyridinyl) thiazol 4-butanamine,
  - la 2-phénylthiazol 4-butanamine,
  - la 4-(4-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
  - l'isoquinoléine 4-butanamine,
  - la quinazoline 4-butanamine,
  - 15 - la 4,5-diphényl 1H-imidazol 1-butanamine,
  - la 4-(3-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
  - la 4-(4-(trifluorométhoxy) phényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
  - la 1,2,3,6-tétrahydro 1,3-diméthyl 2,6-dioxo 7H-purine 7-
  - 20 butanamine,
  - la 2-(4-pyridinyl) thiazol 4-butanamine,
  - la 1H-indol 1-butanamine,
  - la 2-(3-pyridinyl) thiazol 4-butanamine
- ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

25 Les exemples suivants illustrent l'invention.

**EXEMPLE 1** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

30 On porte à 63°C un mélange de 0,705 g du produit de la 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet

35 européen EP. 0 596 802 dans 3 ml d'acétonitrile à 10 % d'eau, et 1,08 g de 4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butanamine. On maintient le mélange réactionnel à cette température pendant 5 heures. On laisse revenir à la température ambiante, verse

le mélange réactionnel sur une solution de phosphate acide de sodium, extrait à l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques à l'eau, les sèche, les filtre et les concentre. On obtient 1,5 g d'un produit auquel on ajoute 210 ml de  
 5 méthanol. On maintient sous agitation pendant 16 heures, sous une atmosphère d'azote, à la température ambiante. On concentre et obtient 1,4 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice éluant  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  - MeOH -  $\text{NH}_4\text{OH}$  (93-7-0,4). On concentre et obtient 0,305 g du produit recherché brut,  
 10 que l'on recristallise dans l'éther isopropylique, lave, sèche à 50°C sous pression réduite. On obtient ainsi 0,267 g du produit recherché fondant à 222°C-231°C.

RMN  $\text{CDCl}_3$  ppm

$\alpha_D = +18^\circ$  ( $c = 0,9$   $\text{CHCl}_3$ )

15 0,84 (t) :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  ; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,24 (d) : les  $\text{CH}_3\text{-CH}$  ; 1,30 (d)-1,38 (d), 1,34 à 1,47 : 6 et 12-Me ; 2,27 (s) :  $\text{N}(\text{Me})_2$  ; 2,45 (-) :  $\text{H}'_3$  ; 2,61 (m) :  $\text{H}_8$  ; 2,63 (s) : 6-OMe ; 3,04 (-) :  $\text{H}_4$  ; 3,13 (q) :  $\text{H}_{10}$  ; 3,18 (dd) :  $\text{H}'_2$  ; 3,53 (-) :  $\text{H}'_5$  ; 3,56 (s) :  $\text{H}_{11}$  ; 3,67 (-), 3,75 (-) : les  $\text{-C-NCH}_2$  ;

20

3,87 (q) :  $\text{H}_2$  ; 3,99 (t) :  $\text{CH}_2\text{NC}$  ; 4,23 (d) :  $\text{H}_5$  ; 4,27 (d) :  $\text{H}'_1$  ; 4,94 (dd) :  $\text{H}_{13}$  ; 7,26 (s) :  $\text{H}''_5$  ; 7,5 (s) :  $\text{H}''_2$  ; 7,20 : H en para ; 7,35 : H en méta ; 7,76 : H en ortho.

**PREPARATION 1 : 4-(4-phényl 1H-imidazol 1-yl) butanamine**

25 **Stade A** : 2-(4-(4-phényl 1H-imidazol 1-yl) butyl 1H-iso indole-1,3(2H)dione

On introduit goutte à goutte en 1 h 30, une solution renfermant 5,05 g de 4-phényl 1H-imidazole dans 25  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide dans un mélange de 7  $\text{cm}^3$  de diméthylforma-  
 30 mide et 2,02 g d'hydrure de sodium. On introduit ensuite 10,86 g de N-4-bromobutylphthalimide en solution dans 25  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide. On porte la solution obtenue à 70°C pendant 1 h 30 environ. On laisse revenir à la température ambiante, concentre la solution obtenue, reprend à l'eau,  
 35 extrait à l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques à l'eau, les sèche, les filtre et les concentre. On obtient 15 g de produit que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. On essore le produit obtenu, le lave à l'acétate d'éthyle et

le sèche sous pression réduite à 50°C. On obtient 5,5 g de produit recherché, fondant à 130 - 132°C.

RMN CDCl<sub>3</sub> ppm

1,75 (m) (2H)-1,86 (m) (2H) : CH<sub>2</sub> centraux ; 3,74 (t) : 2H ;  
5 4,03 : 2H ; 7,22 (t) : 2H H<sub>4</sub> ; 7,26 (m) : 1H H'<sub>3</sub> ; 7,36 (t) :  
2H H<sub>3</sub> et H<sub>5</sub> ; 7,56 (d) : H'<sub>5</sub> ; - 7,73 (m) : 4H ; - 7,86 (m) :  
H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub>.

Stade B : 4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butanamine

On maintient au reflux pendant 8 heures un mélange de  
10 3,45 g de produit obtenu au stade A, 100 ml d'éthanol et  
0,97 ml d'hydrate d'hydrazine. On concentre le mélange réactionnel, ajoute environ 50 ml de soude 2N, extrait à l'acétate d'éthyle. On lave les phases organiques à l'aide de soude 2N, puis de chlorure de sodium. On sèche, filtre et  
15 concentre. On obtient 2,21 g de produit recherché.

RMN CDCl<sub>3</sub> ppm

1,47 (m) - 1,87 (m) : CH<sub>2</sub> centraux ; 2,73 (t), 3,97 :  
-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ; 7,20 (d) : H'<sub>3</sub> ; 7,50 (d) : H'<sub>5</sub> ; 7,37 (tl) 2H :  
H<sub>3</sub> H<sub>5</sub> ; 7,24 (it) 1H : H<sub>4</sub> ; 7,77 (m) 2H : H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub>.

20 EXEMPLE 2 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3H-imidazo(4,5-b) pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine

On dissout 708,2 mg de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-  
25 didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802 et 958 mg de (3H-imidazo(4,5-b) pyridin-3-butanamine dans 2,82 cm<sup>3</sup>  
30 d'acétonitrile et 0,28 cm<sup>3</sup> d'eau. On porte le mélange réactionnel à 80°C. On laisse revenir à la température ambiante et verse dans une solution de phosphate acide de sodium. On extrait au chlorure de méthylène et lave à l'eau. On rassemble les phases aqueuses et extrait à nouveau. On  
35 sèche, filtre, rince et obtient 826 mg de produit. On dissout le produit obtenu dans 16,5 cm<sup>3</sup> de méthanol. On maintient la solution réactionnelle sous agitation à la température ambiante pendant 20 heures. On obtient 789 mg de produit

recherché brut que l'on purifie par chromatographie en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol, ammoniacque (94-16-0,4). On obtient 327 mg de produit recherché fondant à 200°C.

5  $\alpha_D = +13^\circ$   $c = 1 \%$   $\text{CHCl}_3$

RMN  $\text{CDCl}_3$  400 MHz ppm

0,85 (t) :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  ; 1,01 (d)-1,16 (d)-1,25 (d) : les  $\text{CH}_3\text{-CH}$  ;  
1,30 (d)-1,26 (d), 1,35 et 1,47 : 6 et 12 Me ; ~ 1,63 et  
~ 1,98 : les  $\text{CH}_2$  centraux de la chaîne ; 2,27 (s) :  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ;

10 2,46 (m) :  $\text{H}'_3$  ; ~ 2,59 (m) :  $\text{H}_8$  ; 2,61 (s) : 6-OMe ; 3,07  
(m) :  $\text{H}_4$  ; 3,12 (ql) :  $\text{H}_{10}$  ; 3,18 (dd) :  $\text{H}'_2$  ; 3,54 (m) :  
 $\text{H}'_5$  ; 3,57 (s) :  $\text{H}_{11}$  ; 3,6 à 3,8 :  $\text{CH}_2\text{NC}$  ; 3,85 (q) :  $\text{H}_2$  ;

O

4,24 (d) :  $\text{H}_5$  ; 4,29 (d) :  $\text{H}'_1$  ; ~ 4,35 (m) :  $\text{CH}_2\text{NC}$  ;

15

4,93 (dd) :  $\text{H}_{13}$  ; 7,21 (dd) :  $\text{H}_6$  ; 8,04 (dd) :  $\text{H}_7$  aromati-  
ques ; 8,11 (s) :  $\text{H}_2$  ; 8,38 (dd) :  $\text{H}_5$ .

**EXEMPLE 3** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-  
méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo

20 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-imidazo(4,5-b) pyridin-1-yl)  
butyl) imino)) érythromycine

On ajoute 708 mg de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-  
didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-  
ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-  
25 O-méthyl 3-oxo érythromycine préparé comme indiqué à l'exem-  
ple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802 dans une  
solution renfermant 953 mg de (1H-imidazo(4,5-b) pyridine 3-  
butanamine, 2,82  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile et 0,28  $\text{cm}^3$  d'eau. On  
porte le mélange réactionnel à 55°C. On maintient à cette  
30 température pendant 44 h et ajoute 0,5  $\text{cm}^3$  d'acétonitrile. On  
poursuit le chauffage à 55°C pendant 20 heures. On laisse  
revenir à la température ambiante et verse sur une solution  
saturée de phosphate acide de sodium. On extrait la phase  
aqueuse au chlorure de méthylène et lave à l'eau les phases  
35 chlorométhyléniques. On sèche sur sulfate de sodium, filtre  
et évapore. On obtient 806 mg de produit auquel on ajoute  
16,1  $\text{cm}^3$  de méthanol. On maintient le mélange réactionnel à  
la température ambiante pendant 24 heures et évapore à sec.

On obtient 656 mg d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_3$  (94-6-0,4).

On obtient le produit recherché brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange  $\text{CHCl}_3$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  (94-6-0,4). Après dissolution du résidu dans un mélange acétate d'éthyle-éther isopropylique, filtration et évaporation à sec, on recueille ainsi le produit recherché.

$F = 203^\circ\text{C}$ .

10  $\alpha_D = 17,6^\circ$   $c = 1\%$  de  $\text{CHCl}_3$ .

0,81 (t) :  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$  ; 1,00 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,38 (d) : les  $\text{CH}_3$ -CH ; 1,35 (s)-1,47 (s) : 6 et 12- $\text{CH}_3$  ; 1,68 (m) et 1,93 (m) :  $\text{CH}_2$  centraux de la chaîne ; 2,27 (s) :  $\text{N}(\text{CH}_3)_2$  ; 2,61 (s) : 6- $\text{OCH}_3$  ; 2,45 (m) :  $\text{H}'_3$  ; ~ 2,60 (m en partie

15 masqué) :  $\text{H}_8$  ; 3,07 (m) :  $\text{H}_4$  ; ~ 3,15 (ql) :  $\text{H}_{10}$  ; 3,18 (dd) :  $\text{H}'_2$  ; 3,56 (s) :  $\text{H}_{11}$  ; 3,53 (m) :  $\text{H}'_5$  ; 3,60 à 3,80 (m) :  $\text{CO-N-CH}_2$  ; 3,87 (q) :  $\text{H}_2$  ; ~ 4,25 (m) :  $\text{CH}_2$ -N-C= ; 4,24 (d) :  $\text{H}_5$  ; 4,28 (d) :  $\text{H}'_1$  ; 4,91 (dd) :  $\text{H}_{13}$  ; 7,21 (dd,  $J = 5$  et 8) :  $\text{H}_6$  ; 7,80 (dd,  $J = 8$  et 1,5) :  $\text{H}_7$  aromatiques ; 8,56 (dd, 20  $J = 5$  et 1,5) :  $\text{H}_5$  ; 8,15 (s) :  $\text{H}_2 + \text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

**PREPARATION 2** : Préparation des amines utilisées comme produits de départ des exemples 2 et 3 :

3H-imidazo(4,5-b)pyridine 3-butanamine et 1H-imidazo(4,5-b)pyridine 1-butanamine

25 **Stade a** :

A une solution de 5,95 g de 4-azabenzimidazole et de 15,5 g de N-4 bromobutylphthalimide dans 30  $\text{cm}^3$  de diméthylformamide. On ajoute 10,3 g de carbonate de potassium. Le mélange est agité 20 h à température ambiante. L'insoluble 30 est filtré, rincé au chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium et évaporée ; le résidu huileux obtenu est lavé à l'éther de pétrole puis à l'éther isopropylique. On obtient ainsi 16,3 g d'un produit brut qui est purifié par chromatographie sur 35 silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-acétone pour donner 4,9 g de produit (A),  $F = 143^\circ\text{C}$  et 3,9 g de produit (B),  $F = 172^\circ\text{C}$ .

**Stade b1** : 3H-imidazo(4,5-b)pyridine-3-butanamine (produit

de départ de l'exemple 2)

On porte au reflux pendant 19 heures, un mélange de 32,86 g de produit (A) préparé comme indiqué au stade précédent, 697 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 20 cm<sup>3</sup> d'hydrazine. On laisse  
5 revenir à la température ambiante. On filtre, rince et évapore à sec. On reprend au chlorure de méthylène, filtre, rince et évapore à sec. On obtient 18,87 g de produit recherché.

RMN CDCl<sub>3</sub> - 250 MHz

10 1,52 (m)-2,00 (m) : 2 CH<sub>2</sub> centraux ; 1,63 (s large) : 2 H mobiles ; 2,76 (t) : CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ; 4,33 (t) : =C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>  
C=O

7,24 (dd, J = 8 et 5) : H<sub>6</sub> ; 8,08 (dd, J = 8 et 1,5) : H<sub>7</sub> ;  
8,40 (dd, J = 5 et 1,5) : H<sub>5</sub> ; 8,08 (s) : H<sub>2</sub>.

15 Stade b2 : 1H-imidazo(4,5-b) pyridine 1-butanamine (produit de départ de l'exemple 3)

On porte au reflux pendant 21 heures, un mélange de 32 g de produit (B) de la préparation 3, 640 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 24,8 cm<sup>3</sup> d'hydrazine. On laisse revenir à la température  
20 ambiante. On filtre, rince à l'éthanol et évapore sous pression réduite. On reprend au chlorure de méthylène, filtre, rince et évapore à sec. On obtient 19,5 g de produit recherché.

RMN CDCl<sub>3</sub>

25 1,45 (m)-1,96 (m) : 2 CH<sub>2</sub> centraux ; 2,74 (t) : CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ;  
~ 1,45 (m) : mobile ; 4,23 (t) : C-N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub> ;  
C

7,24 (dd, J = 8 et 5) : H<sub>6</sub> ; 7,75 (dd, J = 8 et 1,5) : H<sub>7</sub> ;  
8,58 (dd, J = 5 et 1,5) : H<sub>5</sub> ; 8,13 (s) : H<sub>2</sub> + EtOH.

30 En opérant comme précédemment, en utilisant les amines appropriées, on a préparé les produits suivants :

EXEMPLE 4 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
12,11-(oxycarbonyl ((4-(thieno(2,3-b) pyridin-4-yl) butyl)

35 imino)) érythromycine

F = 176 - 178°C.

$\alpha_D$  = +17° c = 0,9 % dans CHCl<sub>3</sub>

EXEMPLE 5 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-

méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-phényl 1H-1,2,4-triazol-1-yl)  
 butyl) imino)) érythromycine  
 F = 208 - 210°C.

5  $\alpha_D = +17^\circ$  c = 1 % dans  $\text{CHCl}_3$

EXEMPLE 6 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-  
 méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1-méthyl-1H-imidazo(4,5-c)pyridin-2-  
 yl) butyl) imino)) érythromycine

10  $\alpha_D = +19^\circ$  c = 1 %  $\text{CHCl}_3$

EXEMPLE 7 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-  
 méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-méthyl-3H-imidazo(4,5-c)pyridin-2-  
 yl) butyl) imino)) érythromycine

15  $\alpha_D = +16^\circ$   $\text{CHCl}_3$  = 1 %

EXEMPLE 8 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-  
 méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
 12,11-(oxycarbonyl ((4-(7-méthoxy-4-quinoléinyl) butyl)  
 imino)) érythromycine

20  $\alpha_D = +15,8^\circ$  c = 1 %  $\text{CHCl}_3$

EXEMPLE 9 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-  
 méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
 12,11-(oxycarbonyl ((4-(5-phényl-1H-tétrazol-1-yl) butyl)  
 imino)) érythromycine

25 F = 132 - 134°C.

$\alpha_D = +25^\circ$  c = 1 %  $\text{CHCl}_3$

EXEMPLE 10 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-  
 méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-benzothiazolyl) butyl) imino))

30 érythromycine

F = 179 - 181°C.

$\alpha_D = +18^\circ$  c = 1 %  $\text{CHCl}_3$

EXEMPLE 11 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-  
 méthyl- $\alpha$ -L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(3-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl)  
 imino)) érythromycine

F = 150 - 152°C.

$\alpha_D = +17^\circ$  c = 0,9 %  $\text{CHCl}_3$

EXEMPLE 12 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(3-pyridinyl) 5-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

5 F = 155 - 159°C.

$\alpha_D = +12^\circ$  c = 1 %  $\text{CHCl}_3$

EXEMPLE 13 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(9H-purin-9-yl) butyl) imino)) éry-

10 thromycine

EXEMPLE 14 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-imidazo(4,5-c) pyridin-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

15 rf = 0,42  $\text{CHCl}_3$  + 8 % de MeOH à 8 % de  $\text{NH}_4\text{OH}$

EXEMPLE 15 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((5-(1H-benzimidazol-1-yl) pentyl) imino)) érythromycine

20 Préparé à partir du 2-(4-bromopentyl) 1H-iso-indole 1,3(2H)-dione.

EXEMPLE 16 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((5-chloro-1H-benzimidazol-1-yl) butyl)

25 imino)) érythromycine

F = 145-148°C.

EXEMPLE 17 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-indol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

30 EXEMPLE 18 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1-méthyl-1H-indol-4-yl) butyl) imino)) érythromycine

$\alpha_D = 20^\circ$ , c = 1 %  $\text{CHCl}_3$

35 EXEMPLE 19 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-phényl-4-quinoleinyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 195-197°C.

EXEMPLE 20 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-benzotriazol-1-yl) butyl) imino))

5 érythromycine

F = 200-202°C.

EXEMPLE 21 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2H-benzotriazol-2-yl) butyl) imino))

10 érythromycine

F = 164-166°C.

EXEMPLE 22 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(5,6-diméthyl 1H-benzimidazol-1-yl)

15 butyl) imino)) érythromycine

F = 174-176°C.

EXEMPLE 23 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-quinoléinyl) butyl) imino)) éry-

20 thromycine

F = 195-197°C.

EXEMPLE 24 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-quinoléinyl) butyl) imino)) éry-

25 thromycine

F = 179-181°C.

EXEMPLE 25 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-méthyl 1H-benzimidazol-1-yl) butyl)

30 imino)) érythromycine

F = 128-132°C.

EXEMPLE 26 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(6-chloro 1H-benzimidazol-1-yl) butyl)

35 imino)) érythromycine

F = 192-194°C.

EXEMPLE 27 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo

12,11-(oxycarbonyl ((4-(1-méthyl 1H-benzimidazol-2-yl) butyl) imino)) érythromycine

**EXEMPLE 28** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo

5 12,11-(oxycarbonyl ((4-(5H-imidazo(4,5-c)pyridin-5-yl) imino)) érythromycine

$\alpha_D = 12,2$  c = 1 %  $\text{CHCl}_3$

**EXEMPLE 29** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo

10 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

On chauffe 7 heures à 75°C, 1 g de 2'-acétate de 11-déoxy 10,11-didéhydro 3-de(2,6-didéoxy 3-C-méthyl 3-O-méthyl alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 12-O-((1H-imidazol-1-yl) carbonyl) 6-O-méthyl 3-oxo érythromycine préparée comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802 dans 4 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile à 10% d'eau avec 1,4 g de 4-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, dilue à l'eau, extrait à l'acétate

20 d'éthyle, sèche, évapore le solvant et obtient 2,3 g de produit acétylé en 2'. On ajoute 60 ml de méthanol et maintient 16 heures sous agitation, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  95-5-0,4), concentre et cristallise le résidu dans l'éther. On

25 sèche le produit cristallisé sous pression réduite à 80°C et récupère 381 mg de produit attendu. F = 192-194°C.

RMN  $\text{CDCl}_3$  ppm

0,83 (t) :  $\text{CH}_3$ - $\text{CH}_2$  ; 1,00 (d)-1,16 (d)-1,24 (d)-1,30 (d)-1,38 (d) : les  $\text{CH}_3$ -CH ; 1,33 (s)-1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 2,26 (s) : 30  $\text{N}(\text{Me})_2$  ; 2,44 (m) :  $\text{H}'_3$  ; 2,61 (s) : 6-OMe ; 2,60 (m) :  $\text{H}_8$  ; 3,00 à 3,21 :  $\text{H}_4$ ,  $\text{H}_{10}$  et  $\text{H}'_2$  ; 3,55 (m) :  $\text{H}'_5$  ; 3,56 (s) :  $\text{H}_{11}$  ; 3,60 à 3,80 2H-3,99 (t) 2H :  $\text{CH}_2\text{NC}$  ; 3,87 (q) :  $\text{H}_2$  ;

||

4,23 (d) :  $\text{H}_5$  ; 4,28 (d) :  $\text{H}'_1$  ; 4,93 (dd) :  $\text{H}_{13}$  ; 7,26 (d) : 35  $\text{H}_5$  imidazole ; 7,50 (d) :  $\text{H}_2$  imidazole ; 7,32-7,70 : aromatiques ; 3,51 : OH.

**Préparation de la 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazole 1-butamine** utilisé au départ de l'exemple 29.

Stade A : 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazole.

On porte au reflux pendant 1 heure 23,34 g de  $\omega$ -bromo 4-chloro acétophénone dans 150 ml de formamide ; on laisse refroidir, alcalinise avec une solution de soude, extrait au  
5 dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  8-2-0,04) et obtient 13,4 g de produit attendu.

F = 146-148°C.

Stade B : 2-(4-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol 1-yl) 1H-iso  
10 indol-1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 12,2 g du produit obtenu au stade A, 4,96 g d'hydruure de sodium et 23,83 g de N-4-bromobutyl phtalimide. On obtient 9,7 g de produit attendu.

15 Stade C : 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine.

On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 14,2 g de produit obtenu comme au stade B ci-dessus et 3,6 ml d'hydrate d'hydrazine dans 200 ml d'éthanol. On obtient 12 g de produit brut que l'on chromatographie sur  
20 silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  8-2-0,04) et obtient le produit utilisé tel quel pour la synthèse.

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

1,22 (sl) : 2H mobiles ; 1,47 (m)-1,88 (m) : 2  $\text{CH}_2$  centraux ;  
2,74 (m) :  $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$ -N ; 3,98 (m) : =C-N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$  ;

25

| |  
-C=

7,19 (d, J=1,5)-7,50 (d, J=1,5) :  $\text{H}_2$  et  $\text{H}_5$  ; 7,33 et 7,70 : aromatiques.

EXEMPLE 30 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-  
30 méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo  
12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl)  
butyl) imino)) érythromycine

On chauffe à 80°C pendant 8 heures 706 mg de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C  
35 de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 3 ml d'acétonitrile et 908 mg de 4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse sur une solution d'hydrogénophosphate de

sodium (0,5M), extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 1,6 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 50 ml de méthanol, agite pendant 16 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur 5 silice (éluant : AcOEt-TEA à 4%) et cristallise dans l'éther. On obtient 194 mg de produit attendu. F = 143-145°C.

RMN CDCl<sub>3</sub> ppm

0,85 (t) :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  ; 1,01 (d)-1,16 (d)-1,24 (d)-1,30 (d)-1,37 (d) : les  $\text{CH}_3\text{-CH}$  ; 1,34 (s)-1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 2,26 (s) : 10 N(Me)<sub>2</sub> ; 2,44 (m) : H'<sub>3</sub> ; 2,60 (m) : H<sub>8</sub> ; 2,64 (s) : 6-OMe ; 3,08 (m) : H<sub>4</sub> ; 3,12 (ql) : H<sub>10</sub> ; 3,17 (dd) : H'<sub>2</sub> ; 3,54 (m) : H'<sub>5</sub> ; 3,57 (s) : H<sub>11</sub> ; 3,66 (m)-3,74 (m) :  $\text{CH}_2\text{NC}$  ;



15 3,85 (q) : H<sub>2</sub> ; 3,95 (s) :  $\phi\text{-OMe}$  ; 3,99 (ql) :  $\text{CH}_2\text{-N-C=}$  ; 4,24 (d) : H<sub>5</sub> ; 4,27 (d) : H'<sub>1</sub> ; 4,93 (dd) : H<sub>13</sub> ; 6,97 (dl) : H<sub>6</sub> ; 7,51 (s) : les H imidazole ; 7,02 : H<sub>6</sub> phényl ; 7,19 (ddd) H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub> phényl ; 8,19 (dd) : H<sub>2</sub>.

**Préparation de la 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-butana-**

20 mine utilisée au départ de l'exemple 30.

Stade A : 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazole.

On chauffe au reflux 9,36 g de 2-bromo 2'-méthoxy-acétophénone dans 50 ml de formamide, laisse revenir à température ambiante, lave avec une solution d'acide chlorhydrique 25 2N, filtre, alcalinise jusqu'à pH 8-9 à l'aide de soude 2N, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH-NH}_4\text{OH}$  95-5-0,4) et obtient 6,15 g de produit attendu.

30 Stade B : 2-(4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-yl) butyl 1H-iso indol-1,3(2H-dione).

On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 6 g du produit obtenu au stade A, 1,99 g d'hydruure de sodium et 9,93 g de N-4-bromobutyl phtalimide.

35 On obtient 6,15 g de produit attendu.

Stade C : 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine (fumarate).

On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple

1 en utilisant 5,65 g de produit obtenu comme au stade B ci-dessus et 1,45 ml d'hydrate d'hydrazine dans 75 ml d'éthanol. On obtient 3,8 g de produit brut que l'on dissout dans 4 ml de tétrahydrofurane puis ajoute 1,87 g d'acide fumarique en  
 5 solution dans 20 ml de méthanol. On ajoute 10 ml d'éther, essore les cristaux formés, les sèche à 80°C sous pression réduite et récupère 3,77 g de fumarate du produit attendu. F = 160-162°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm

10 1,48 (m) 2H-1,87 (m) 2H : les CH<sub>2</sub> centraux ; 3,46 : NH<sub>2</sub> ;  
 2,73 (t) : CH<sub>2</sub>N ; 3,94 (s) :  $\phi$ -OMe ; 3,97 (t) : CH<sub>2</sub>N-C ;

6,94 (dd) : H<sub>6</sub> ; 7,04 (dt)-7,21 (ddd) : H<sub>5</sub> et H<sub>4</sub> ; 7,51 : H'<sub>2</sub> et H'<sub>5</sub> ; 8,19 (dd) : H<sub>2</sub>.

15 **EXEMPLE 31** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

On chauffe à 60°C pendant 4 heures et demie 2,11 g de  
 20 composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 9 ml d'acétonitrile et 2,8 g de 4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle,  
 25 lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 5,2 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 20 ml de méthanol, agite pendant 3 heures et demie, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-5-0,3) et cristallise dans l'éther. On obtient 1,34 g de  
 30 produit attendu. F = 190-192°C.

RMN CDCl<sub>3</sub> ppm

1,33 (s)-1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 2,27 (s) : N(Me)<sub>2</sub> ; 2,61 (s) : 6-OMe ; 3,0 à 3,18 : H<sub>4</sub> et H<sub>10</sub> ; 3,56 (s) : H<sub>11</sub> ; 3,59 à 3,81 : CH<sub>2</sub>-N-C ; 3,98 (t) : CH<sub>2</sub>-N-C ;

35

||  
O

||

~ 7,05 - ~7,73 : fluorophényl ; 7,21 (d) : H<sub>5</sub> imidazole ;  
 7,49 (d) : H<sub>2</sub> imidazole.

**Préparation de 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-butanamine utilisée au départ de l'exemple 31.**

Stade A : 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazole.

On chauffe 2 heures au reflux 10,85 g de bromure de 4-fluorophénacyle dans 60 ml de formamide, laisse revenir à température ambiante, acidifie jusqu'à pH 2 à l'aide d'acide chlorhydrique N, filtre, neutralise par addition d'ammoniaque, extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-5-0,4) et obtient 5,8 g de produit attendu. F = 130-132°C.

Stade B : 2-(4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol 1-yl) butyl 1H-iso indol-1,3(2H-dione).

On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 10 g du produit obtenu au stade A, 1,95 g d'hydruure de sodium et 11,80 g de N-4-bromobutyl phtalamide. On obtient 7,53 g de produit attendu. F = 138-140°C.

Stade C : 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine.

On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 3,64 g de produit obtenu comme au stade B ci-dessus et 1 ml d'hydrate d'hydrazine dans 80 ml d'éthanol. On obtient 2,4 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH-NH<sub>4</sub>OH 8-2-0,03) et obtient le produit utilisé tel quel pour la synthèse.

25 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

1,48 (m)-1,81 (m) : les  $\text{CH}_2$  centraux ; 2,74 (t) : N- $\text{CH}_3$  ;  
3,98 (t) : >N- $\text{CH}_2$ - $\text{CH}_2$  ; 7,06 (t) : >CH-F ; 7,22 (m) : >CH-C-;

||

7,49 (s) : H<sub>2</sub> imidazole ; 7,15 (s) : H<sub>5</sub> imidazole.

30 EXEMPLE 32 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(7-méthoxy (4-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine

On chauffe à 50°C pendant 53 heures 706 mg de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 4 ml d'acétonitrile et 1,43 g de 4-(4-7-méthoxy 4-quinoléinyl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse

sur une solution d'hydrogénophosphate de sodium (0,5M), extrait au dichlorométhane, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 1,09 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 10 ml de méthanol, agite pendant 16 heures, évapore le sol-  
5 vant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH 95-5) et cristallise dans l'éther. On obtient 295 mg de produit attendu.  $F \approx 110^\circ\text{C}$ .

RMN  $\text{CDCl}_3$  ppm

3,06 (m) :  $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}<$  ; 3,70 (m) :  $-\text{N}-\text{CH}_2-$  ; 3,95 (s) :  
10  $-\text{OCH}_3$  ; 7,12 (d)-7,19 (dd)-7,42 (d)-7,94 (d)-8,70 (d) :  
pyridine.

**Préparation de la 7-méthoxy quinoléine 4-butanamine utilisée au départ de l'exemple 32.**

Stade A : Sel de triphényl phosphonium du N-(3-bromopropyl)  
15 phtalimide.

On chauffe au reflux pendant 44 heures 13,4 g de N-bromopropylphtalimide et 13,15 g de triphénylphosphine en suspension dans 75 ml de xylène. On laisse revenir à température ambiante, essore le précipité, le lave à l'éther éthyli-  
20 que et sèche sous pression réduite à  $60^\circ\text{C}$ . On récupère 24,88 g de produit attendu.  $F = 220-222^\circ\text{C}$ .

Stade B : Z-(2-(4-(7-méthoxyquinoléinyl) 3-butényl 1H-isoindol-1,3(2H)-dione.

On ajoute 4 g de 7-méthoxy 4-quinoléinylcarboxaldéhyde  
25 dans une suspension de 12,47 g de sel de triphénylphosphonium de 3-bromopropyl phtalimide dans 200 ml de tétrahydrofuranne. On refroidit à  $-50^\circ\text{C}$ , ajoute 2,72 g de terbutylate de potassium, laisse remonter lentement la température à  $-6^\circ\text{C}$ , filtre, concentre le filtrat, reprend le résidu dans l'acé-  
30 tate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant et récupère 9,26 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice (éluant :  $\text{CHCl}_3$ -AcOEt 80-20 puis 70-30). On récupère 3,575 g de produit attendu.

Stade C : 2-(4-(7-méthoxy 4-quinoléinyl) butyl) 1H-isoindol  
35 1,3(2H)-dione.

On dissout 3,50 g de produit obtenu au stade B dans 50 ml de méthanol, ajoute 0,36 g de palladium sur charbon actif et hydrogène 3 heures sous 600 mbars. On filtre, évapore le

solvant et recueille 3,48 g de produit attendu.

Stade D : 7-méthoxy quinoléin-4-butanamine.

On dissout à chaud 3,46 g de produit obtenu au stade C dans 70 ml d'éthanol, ajoute 1,86 ml d'hydrate d'hydrazine, porte au reflux pendant 17 heures, élimine par filtration le précipité, évapore le solvant, reprend le résidu par 70 ml de dichlorométhane, filtre, évapore le solvant et recueille 2,19 g de produit attendu.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm

10 1,6 (m)-1,79 (m) : CH<sub>2</sub> centraux ; 2,75 (t) : >-CH<sub>2</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub> ; 3,05 (t) : CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ; 3,95 (s) : O-CH<sub>3</sub> ; 7,10 (d, J=4,5)-7,21 (dd)-7,92 (d)-8,71 (d, J=4,5) : quinoléine.

EXEMPLE 33 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo

15 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

On chauffe à 60°C pendant 5 heures 705 mg de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 3 ml d'acétonitrile et 0,705 g de 4-(2-(2-pyridinyl 4-thiazolyl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 1,8 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 15 ml de méthanol, chauffe au reflux pendant 2 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 95-5-0,3 puis AcOEt-TEA 9-1) et cristallise dans l'éther. On obtient 194 mg de produit attendu. F = 157-159°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm

30 1,33 et 1,47 : 6 et 12 Me ; 2,26 (s) : N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> ; 2,86 (t) : CH<sub>2</sub>-C ; 3,12(ql) : H<sub>10</sub> ; 3,60 (s) : H<sub>11</sub> ; 3,66 (m) : CH<sub>2</sub>-N-C ;  
 || ||  
 O

7,03 (s) : H<sub>5</sub> thiazole ; 7,27 (ddd) : H<sub>5</sub> pyridyne ; 7,77 (dt) : H<sub>4</sub> pyridyne ; 8,18 (dd) H<sub>3</sub> pyridyne ; 8,53 (ddd) : H<sub>6</sub> pyridyne.

**Préparation de la 2-(2-pyridinyl) thiazol 4-butanamine**  
 utilisée au départ de l'exemple 33.

Stade A : 2-aminocarbonyl pyridine.

On ajoute goutte à goutte 50 ml d'une solution diazo-méthane (0,4 M/l) dans une solution comprenant 2 g d'acide picolinique, 20 ml de dichlorométhane et 5 ml de méthanol.

5 Après 30 minutes d'agitation à température ambiante, on évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éther de pétrole (60-80)-AcOEt 5-5) et récupère 1,48 g d'ester méthylique. On chauffe à 50°C pendant 4 heures 1,42 g d'ester dans 5 ml d'ammoniaque, laisse re-  
10 nir à température ambiante, extrait à l'éther, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant et récupère 1,05 g de produit attendu. F = 105°C.

Stade B : 2-pyridine carbothioamide.

On ajoute lentement 43 g de pentasulfure de phosphore à  
15 46,8 g de l'amide obtenue au stade A dans 700 ml de tétrahydrofuranne. On agite 4 heures à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'éther, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt 8-2), on recueille 10 g de produit  
20 attendu. F = 137°C.

Stade C : 2-(2-pyridinyl) 4-thiazole carboxylate d'éthyle.

On ajoute goutte à goutte 16,3 ml de bromopyruvate d'éthyle à 15,9 g du produit préparé comme au stade B dans 250 ml d'éthanol et chauffe 5 heures au reflux. On évapore le  
25 solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : hexane-AcOEt 1-1) et obtient 10,2 g de produit attendu. F = 69,1°C.

Stade D : 2-(2-pyridinyl) 4-thiazole méthanol.

On ajoute lentement 40 ml de méthanol dans un mélange  
30 comprenant 9,3 g d'ester préparé au stade C et 4,1 g de borohydrure de sodium dans 100 ml de tétrahydrofuranne et chauffe 2 heures au reflux. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, neutralise à l'aide d'acide chlorhydrique N, extrait au dichlorométhane, sèche la phase  
35 organique et évapore le solvant sous pression réduite, chromatographie le résidu sur silice (éluant : AcOEt-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1-1) et obtient 5,8 g de produit attendu. F = 100°C.

Stade E : 2-(2-pyridinyl) 4-thiazole carboxaldéhyde.

On chauffe 2 heures au reflux 5,8 g du produit obtenu au stade D dans 60 ml de toluène en présence de 13 g d'oxyde de manganèse, filtre et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 5 g de produit attendu. F = 131°C.

5 Stade F : (Z) 2-(4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) 3-butényl) 1H-isoindole 1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade A de la préparation 32 en utilisant 5,70 g de l'aldéhyde préparé comme au stade E ci-dessus et 15,9 g de sel de triphénylphosphonium de 3-bromopropyl  
10 phosphonium et 3,70 g de terbutylate de potassium. On obtient 8,73 g de produit attendu. F = 139-141°C.

Stade G : (2-(4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) 1H-isoindol 1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade B de la préparation 32 en utilisant au départ 7,22 g de produit préparé au stade F ci-dessus, et 1,5 g de palladium sur charbon actif en hydrogénant 2 heures sous 1800 mbars. On obtient 6,33 g de produit attendu. F = 119-121°C.

Stade H : 2-(2-pyridinyl) thiazol-4-butanamine.

20 On opère comme au stade C de la préparation 32 en utilisant 5,45 g du produit obtenu au stade G ci-dessus et 1,6 ml d'hydrate d'hydrazine et en chauffant 6 heures au reflux. On évapore le solvant, reprend par de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, chromatographie le résidu  
25 sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 9-1-0,03) et obtient 1,65 g de produit attendu.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm

1,50 (m)-1,82 (m) : les CH<sub>2</sub> centraux ; 2,76 (t)-2,85 (t) : CH<sub>2</sub>-C= et CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub> ; 7,85 (s) : H<sub>5</sub> thiazole ; 7,31 (m) : H'<sub>5</sub> ;  
30 7,78 (dt) : H'<sub>4</sub> ; 8,18 (dt) : H'<sub>3</sub> ; 8,61 (ddd) : H'<sub>6</sub> ; 1,40 (s) : NH<sub>2</sub>.

EXEMPLE 34 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine  
35

On chauffe à 70°C pendant 20 heures 1 g de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 4 ml

d'acétonitrile et 936 mg de 4-(4-(3-pyridinyl 1H-imidazol-1-yl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 1,34 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 40 ml de méthanol, agite pendant 2 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH- $\text{NH}_4\text{OH}$  95-5-0,4) et cristallise dans l'éther. On obtient 310 mg de produit attendu.  $F = 187-188^\circ\text{C}$ . RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

10 0,83 (t) :  $\text{CH}_3\text{-CH}_2$  ; 1,01 (d)-1,17 (d)-1,25 (d)-1,31 (d)-1,38 (d) : les  $\text{CH}_3\text{-CH}$  ; 1,34 (s)-1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 2,27 (s) :  $\text{N(Me)}_2$  ; 2,45 (m) :  $\text{H}'_3$  ; 2,62 (s) : 6-OMe ; 2,60 (m) :  $\text{H}_8$  ; 2,85 à 3,25 :  $\text{H}_4$  et  $\text{H}_{10}$ ,  $\text{H}'_2$  ; 3,52 (m) :  $\text{H}'_5$  ; 3,56 (s) :  $\text{H}_{11}$  ; 3,60 à 3,85 (m) :  $\text{CH}_2\text{NC}$  ; 4,23 (d) :  $\text{H}_5$  ;

15 ||  
4,27 (d) :  $\text{H}'_1$  ; 4,93 (dd) :  $\text{H}_{13}$  ; 7,29 (ddd) :  $\text{H}_5$  pyridine ; 8,08 (dt) :  $\text{H}_4$  pyridine ; 8,45 (dd) :  $\text{H}_6$  pyridine ; 8,97 (dd) :  $\text{H}_2$  pyridine ; 7,35 (d) et 7,53 (d) :  $\text{H}_2$  et  $\text{H}_5$  imidazole.

20 **Préparation de la 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-butanamine utilisée au départ de l'exemple 34.**

Stade A : 2-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol 1-yl) butyl 1H-iso indol-1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 25 1 en utilisant 290 mg de 3-pyridinyl 1H-imidazole préparé comme indiqué dans J. Chem. Soc. 753-5 (1938), 115 mg d'hydrure de sodium et 633 mg de N-4-bromobutyl phtalimide. On obtient 277 mg de produit attendu.  $F = 150-152^\circ\text{C}$ .

Stade B : 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol 1-butanamine.

30 On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 1,66 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus et 0,46 ml d'hydrate d'hydrazine dans 30 ml d'éthanol. On obtient 936 mg de produit utilisé tel quel pour la synthèse.

35 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) ppm

1,49 (m)-1,89 (m) : les  $\text{CH}_2$  centraux ; 2,75 (t) :  $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}$  ;

4,01 (t) :  $\begin{array}{c} | \\ =C-N-\underline{CH_2}-CH_2 \\ | \\ =C- \end{array}$  ;

5 7,29 (d, J=1)-7,55 (d, J=1) : H<sub>2</sub> et H<sub>5</sub> ; 7,30 (en partie masqué) : H'<sub>5</sub> ; 8,09 (dt, J=8 et 2) : H'<sub>4</sub> ; 8,47 (dd, J=5 et 2) : H'<sub>6</sub> ; 8,96 (d, J=2) : H'<sub>2</sub> ; 1,49 (sl) :  $\approx$  2H mobiles.

**EXEMPLE 35** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo

10 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

On chauffe à 75°C pendant 8 heures 1 g de composé de départ de l'exemple 29 (obtenu comme indiqué à l'exemple 1C de la demande de brevet européen EP 0 596 802) dans 4 ml  
15 d'acétonitrile et 1,21 g de 4-(3-(3-pyridinyl 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butanamine. On laisse revenir à température ambiante, verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, évapore le solvant, obtient 2 g de produit acétylé en 2'. On y ajoute 40 ml de méthanol, agite  
20 pendant 16 heures, évapore le solvant, chromatographie le résidu sur silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH-NH<sub>4</sub>OH 90-10-0,04) et cristallise dans l'éther. On obtient 292 mg de produit attendu. F = 190-192°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm

25 0,84 (t) :  $\underline{CH_3}$ -CH<sub>2</sub> ; 1,01 (d) : OMe ; 1,16 (d) : 8Me ; 1,25 (d) : 5Me ; 1,30 (d) : 4Me ; 1,34 (d) : 2Me ; 1,33 (s) et 1,47 (s) : 6 et 12 Me ; 1,67 (m)-1,99 (m) : les CH<sub>2</sub> centraux ; 2,26 (s) : N(Me)<sub>2</sub> ; 2,44 (m) : H'<sub>3</sub> ; 2,58 (m) : H<sub>8</sub> ; 2,61 (s) : 6-OMe ; 3,06 (m) : H<sub>4</sub> ; 3,12 (q) : H<sub>10</sub> ; 3,17 (dd) : H'<sub>2</sub> ;  
30 3,52 (m) : H'<sub>5</sub> ; 3,56 (s) : H<sub>11</sub> ; 3,64 à 3,75 (-) : CH<sub>2</sub>NC ;

||  
O

3,85 (q) : H<sub>2</sub> ; ~ 4,25 : H'<sub>1</sub>, H<sub>5</sub> et CH<sub>2</sub>NC ;

||

35 4,91 (dd) : H<sub>13</sub> ; 8,15 (s) : H triazole ; 7,35 (dd) : H<sub>5</sub> pyridine ; 8,34 (dt) : H<sub>4</sub> pyridine ; 8,62 (dd) : H<sub>6</sub> pyridine ; 9,31 (dl) : H<sub>2</sub> pyridine.

Préparation de la 3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-butana-

mine utilisée au départ de l'exemple 35.

Stade A : 2-(4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl 1H-isoindol-1,3(2H)-dione.

On opère comme au stade A de la préparation de l'exemple 5 1 en utilisant 2,1 g de 3-pyridinyl 1H-1,2,4-triazole préparé comme indiqué dans J. Org. Chem. (44) n° 33, 4160-4164 (1979), 1,02 g d'hydrure de sodium et 4,13 g de N-4-bromo-butyl phtalimide. On obtient 2,4 g de produit attendu. F = 150-152°C.

10 Stade B : 3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-butanamine (fumarate).

On opère comme au stade B de la préparation de l'exemple 1 en utilisant 3,46 g de produit obtenu comme au stade A ci-dessus et 1 ml d'hydrate d'hydrazine dans 50 ml d'éthanol. On 15 obtient 2,1 g de produit brut que l'on transforme en fumarate comme indiqué à la préparation 30 et obtient 1,13 g de fumarate du produit attendu. F ≈ 190-192°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) ppm

1,50 (m)-2,01 (m) : les CH<sub>2</sub> centraux ; 2,76 (t) : NH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>- ; 20 4,24 : =N-N-CH<sub>2</sub> ; 7,37 (ddd) : H<sub>5</sub> ; 8,35 (dt) : H<sub>4</sub> ; 8,63 (dd) : H<sub>6</sub> ; 9,32 (dd) : H<sub>2</sub> ; 8,12 (s) : =CH triazole.

En opérant comme précédemment en utilisant les amines appropriées, on a préparé les produits suivants :

EXEMPLE 36 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O- 25 méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-quinoléinyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 190-192°C.

EXEMPLE 37 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O- 30 méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

F = 152-154°C.

EXEMPLE 38 : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O- 35 méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-phényl 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

F = 141-143°C.

**EXEMPLE 39** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(3-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

5 F = 144-146°C.

**EXEMPLE 40** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4,5-diphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine

10 F = 180-182°C.

**EXEMPLE 41** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-quinazolinyl) butyl) imino)) érythromycine

15 F = 212-214°C.

**EXEMPLE 42** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(4-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino)) érythromycine

20 F = 192-194°C.

**EXEMPLE 43** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1,2,3,6-tétrahydro-1,3-diméthyl 2,6-dioxo 7H-purin-7-yl) butyl) imino)) érythromycine

25 F = 251-253°C.

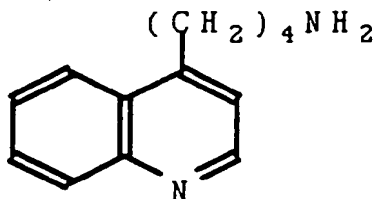
**EXEMPLE 44** : 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-trifluorométhoxy) phényl) 1H-imidazol-4-yl) butyl) imino)) érythromycine

30 F = 168-170°C.

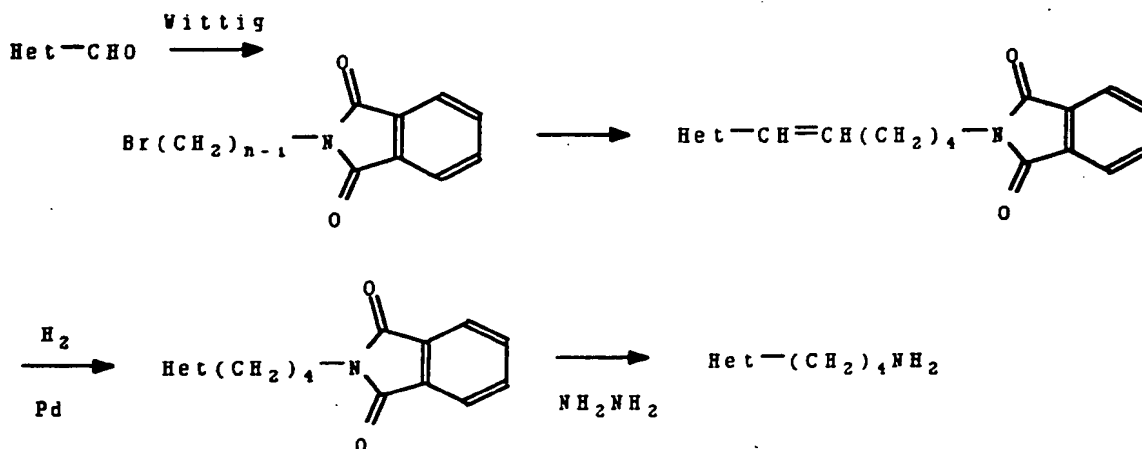
Les amines utilisées comme produits de départ sont préparées selon les méthodes suivantes :

A - Lorsque la chaîne est attachée sur un carbone par exemple

5



on peut partir des aldéhydes correspondants :

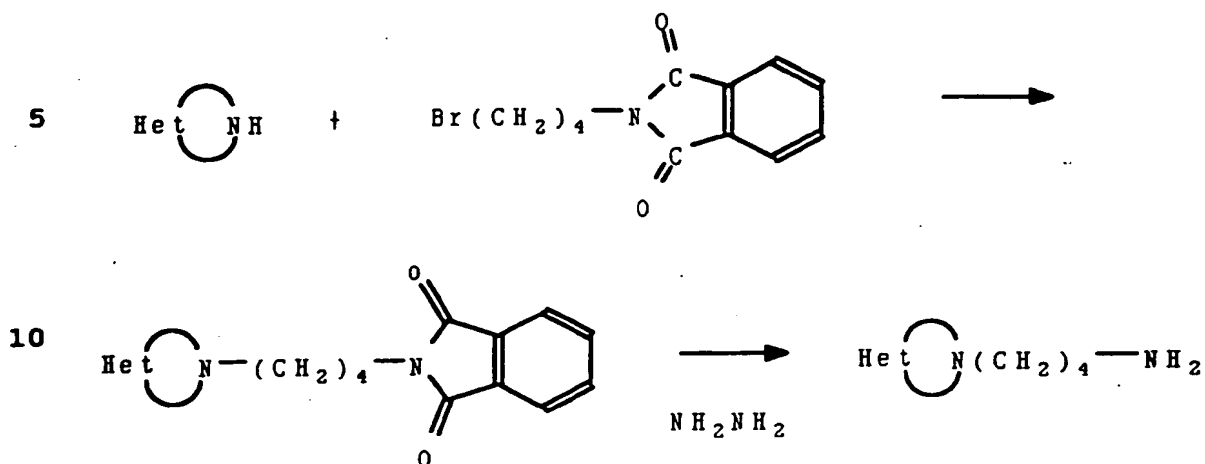


Les amines utilisées pour la préparation des produits des exemples 4, 8, 11, 12, 18, 19, 23 et 24 ont été préparées 10 de cette façon.

B - Lorsque la chaîne est attachée à un azote, on peut préparer les amines de la façon suivante :

15

20



15 Les amines utilisées pour la préparation des produits des exemples 1, 2, 3, 5, 9, 13, 14, 15, 16, 17, 20, 21, 22, 25, 26 et 28 ont été préparées de cette façon.

C - Certaines amines sont préparées de façon particulière : on construit l'hétérocycle et l'on introduit la chaîne en même temps (exemples 6, 7, 10 et 27).

#### EXEMPLES DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

On a préparé des composés renfermant :

Produit de l'exemple 1 .....	150 mg
Excipient q.s.p. ....	1 g
25 Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	
Produit de l'exemple 2 .....	150 mg
Excipient q.s.p. ....	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	
Produit de l'exemple 3 .....	150 mg
30 Excipient q.s.p. ....	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

35 Méthode des dilutions en milieu liquide

On prépare une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à

étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les 5 concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm<sup>3</sup>.

Les résultats suivants ont été obtenus :

Souches bactériennes à GRAM<sup>+</sup>

Produits	Ex 1	Ex.2	Ex.3	Ex.29	Ex.31	Ex.32	Ex.34	Ex.35
Staphylococcus aureus 011UC4	0,04	0,04	0,08	0,04	0,04	0,08	0,04	0,08
Staphylococcus aureus 011G025I	0,08	0,15	0,15	0,15	0,08	0,15	0,08	0,6
Staphylococcus epidermidis 012G011I	0,08	0,04	0,15	0,04	0,4	0,08	0,04	-
Streptococcus pyogenes groupe A 02A1UC1	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus agalactiae groupe B 02B1HT1	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus faecalis groupe D 02D2UC1	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02

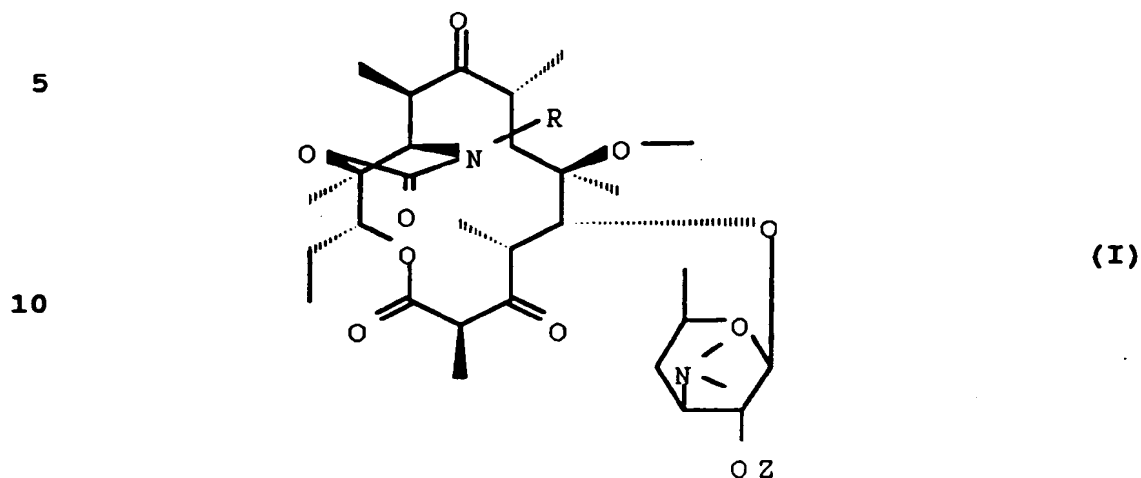
Souches bactériennes à GRAM<sup>+</sup> (suite)

Produits	Ex 1	Ex.2	Ex.3	Ex.29	Ex.31	Ex.32	Ex.34	Ex.35
Streptococcus faecium	≤0,02	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	0,3	≤0,02
groupe D 02D3HT1								
Streptococcus sp	0,04	≤0,02	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
groupe G 02G0GR5								
Streptococcus mitis 02mitCB1	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus mitis 02mitGR16I	≤0,02	0,15	0,04	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02	≤0,02
Streptococcus agalactiae	0,08	0,08	0,04	-	0,08	0,04	0,04	0,08
groupe B 02B1SJ1								
Streptococcus pneumoniae 030SJ5	0,04	0,04	0,15	0,04	0,15	0,15	≤0,02	≤0,02

De plus, les produits des exemples 1, 2 et 3 ont montré une activité intéressante sur les souches bactériennes à gram<sup>+</sup> suivantes : Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 et 351GR6.

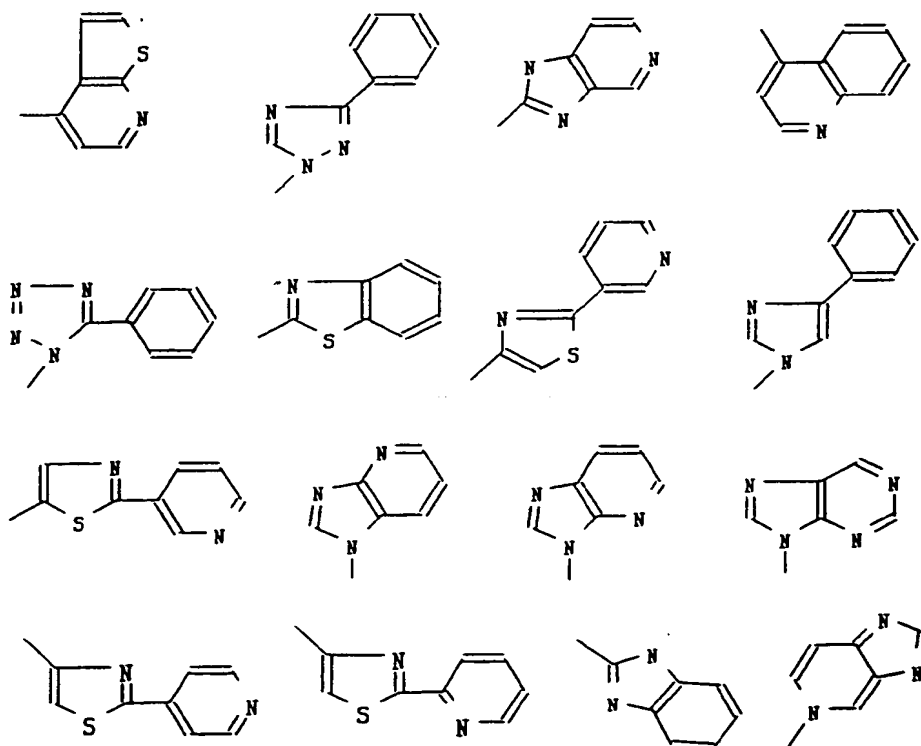
**REVENDICATIONS**

1) Les composés de formule (I) :

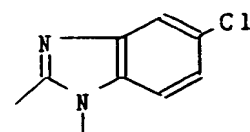
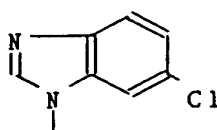
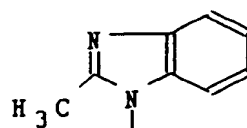
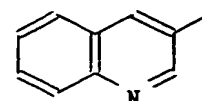
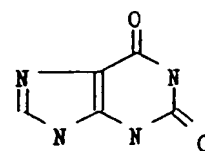
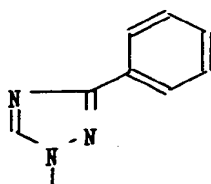
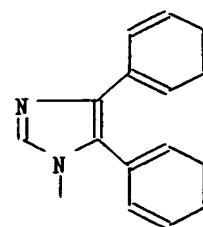
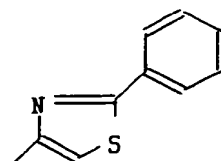
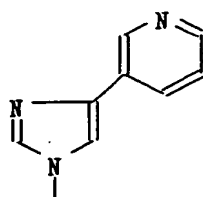
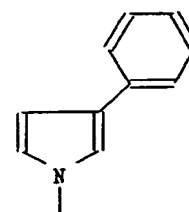
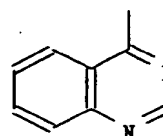
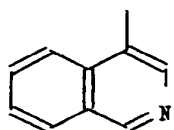
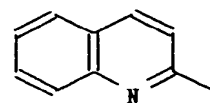
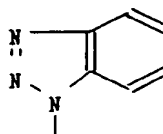
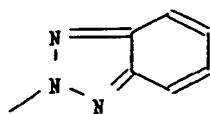
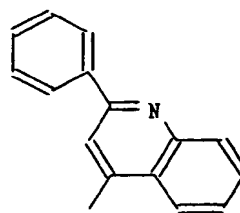
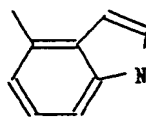
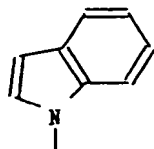
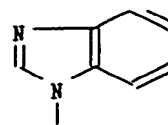
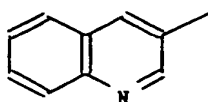
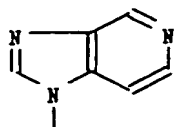


15 dans laquelle R représente un radical  $-(CH_2)_nAr$ , dans lequel n représente le nombre 3, 4 ou 5 et Ar représente un radical hétérocyclique, portant éventuellement un ou plusieurs substituants, choisi dans le groupe des radicaux :

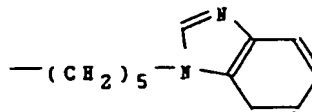
20



40



ou R représente un radical



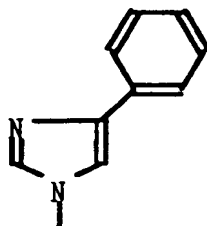
et Z représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

2) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, dans lesquels Z représente un atome d'hydrogène.

3) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1 ou 2, dans lesquels n représente le nombre 4.

4) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, dans lesquels Ar représente un radical :

10

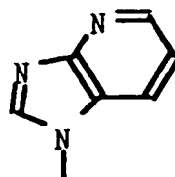
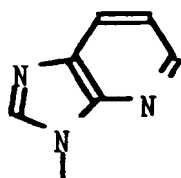


15

éventuellement substitué.

5) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels R représente un radical :

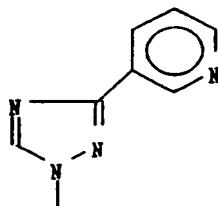
20



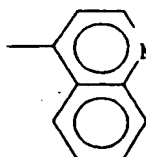
éventuellement substitué.

25 6) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels Ar représente un radical :

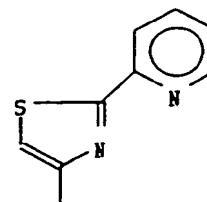
30



ou



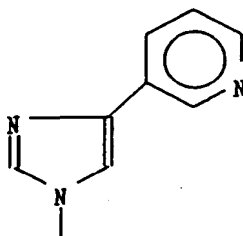
ou



éventuellement substitué.

7) Les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3 dans lesquels Ar représente un radical :

5



10

éventuellement substitué.

8) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, dont les noms suivent :

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-phényl 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 20 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3H-imidazo(4,5-b)pyridin-3-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(1H-imidazo(4,5-b)pyridin-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 25 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 30 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine,
- 35 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol-1-yl) butyl)

imino)) érythromycine,

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(7-méthoxy 4-quinoléinyl) butyl) imino))

5 érythromycine,

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(2-(2-pyridinyl) 4-thiazolyl) butyl) imino))

érythromycine,

10 - 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(3-(3-pyridinyl) 1H-1,2,4-triazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine.

9) A titre de produit chimique nouveau le composé de formule

15 (I), tel que défini à la revendication 1, dont le nom suit :

- 11,12-didéoxy 3-de((2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribohexopyranosyl) oxy) 6-O-méthyl 3-oxo 12,11-(oxycarbonyl ((4-(4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol-1-yl) butyl) imino)) érythromycine.

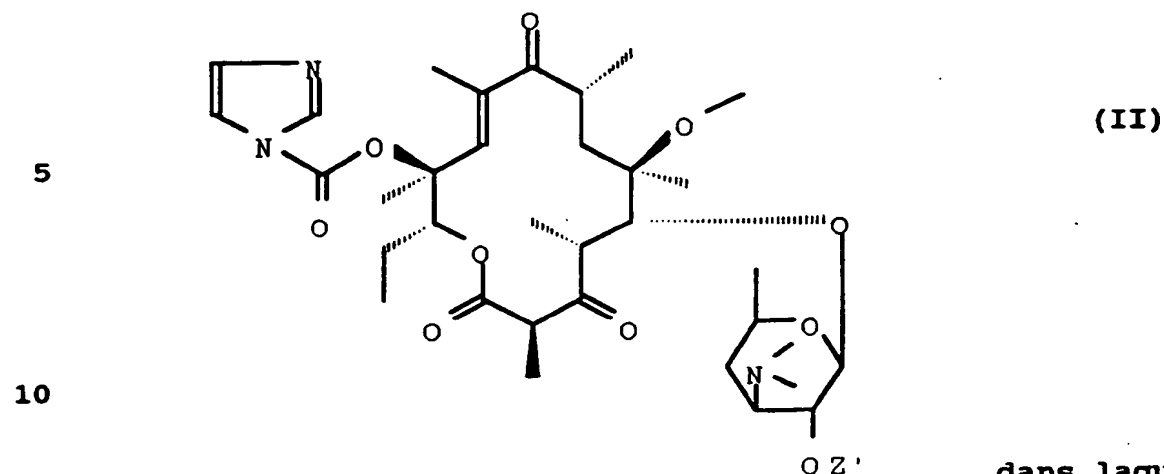
20 10) A titre de médicaments les composés de formule (I), tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

11) A titre de médicaments les composés définis à la revendication 8, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

12) A titre de médicaments le composé défini à la revendication 9, ainsi que ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

30 13) Compositions pharmaceutiques renfermant à titre de principe actif au moins un médicament selon l'une quelconque des revendications 10 à 12.

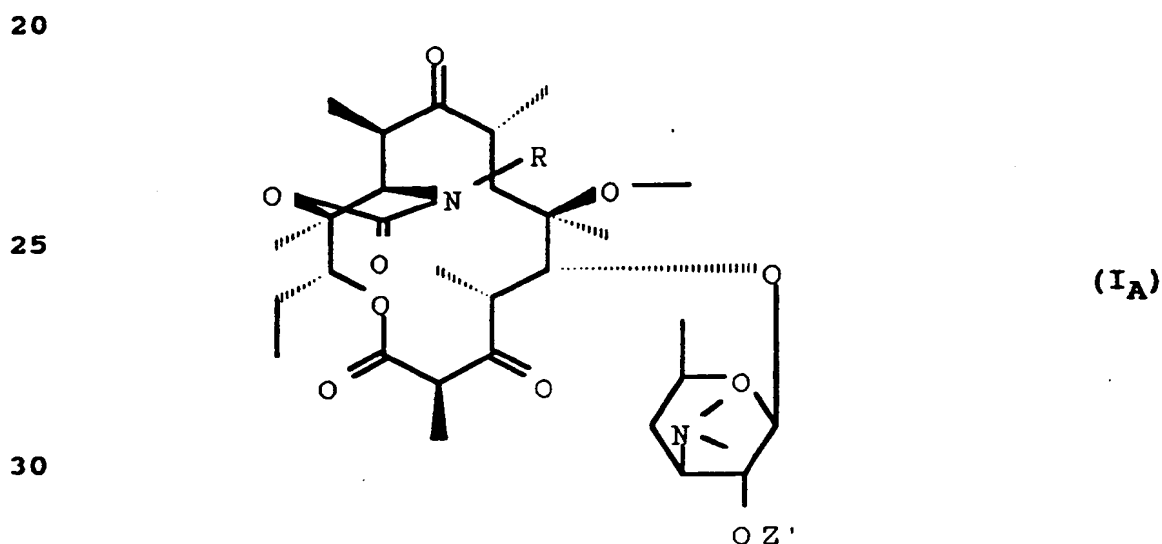
14) Procédé de préparation des composés de formule (I), tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on  
35 soumet un composé de formule (II) :



dans laquelle  
Z' représente le reste d'un acide, à l'action d'un composé de  
formule (III) :



dans laquelle R est défini comme à la revendication 1, pour  
obtenir le composé de formule (I<sub>A</sub>) :



dans lesquels R et Z' conservent leur signification précé-  
dente, puis soumet le cas échéant, le composé de formule (I<sub>A</sub>)  
35 à l'action d'un agent de libération de la fonction hydroxyle  
en 2' et/ou le cas échéant, à l'action d'un acide pour en  
former le sel.

15) Les composés de formule (III) tels que définis à la

revendication 14.

16) Les amines de formule (III)telles que définies à la revendication 15, dont les noms suivent :

- la 4-phényl-1H-imidazole 1-butanamine,
- 5 - la 3H-imidazo(4,5-b)-pyridine 3-butanamine,
- la 1H-imidazo(4,5-b)-pyridine 3-butanamine,
- la 2-phényl-4-quinolinebutanamine,
- la 1H-benzotriazole 1-butanamine,
- la 2H-benzotriazole 2-butanamine,
- 10 - la 1-méthyl 1H-imidazo(4,5-c)-pyridine 2-butanamine,
- la 3-méthyl 3H-imidazo(4,5-c)-pyridine 2-butanamine,
- la 5-chloro 1H-benzimidazole 1-butanamine,
- la 7-méthoxy 4-quinolènebutanamine,
- la 1H-imidazo(4,5-c) pyridine 1-butanamine,
- 15 - la 9H-purine 9-butanamine,
- la 1-méthyl 1H-indole 4-butanamine,
- la 3-phényl 1H-1,2,4-triazole 1-butanamine (chlorhydrate),
- la 5-phényl 1H-tétrazole 1-butanamine (chlorhydrate),
- la 2-benzothiazolebutanamine,
- 20 - la 4-(thiéno(2,3-b) pyridine 4-yl butanamine,
- la 5,6-diméthyl 1H-benzimidazole 1-butanamine,
- la 3-quinoléine butanamine,
- la 2-quinoléine butanamine,
- la 5H-imidazo [4,5-c] pyridine 5-butanamine,
- 25 - la 1-méthyl 1H-benzimidazol 2-butanamine,
- la 6-chloro 1H-benzimidazol 2-butanamine,
- la 2-méthyl 1H-benzimidazol 2-butanamine,
- la 4-(4-chlorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 2-(3-pyridinyl) thiazol 5-butanamine,
- 30 - la 7-méthoxyquinoléine 4-butanamine,
- la 4-(4-fluorophényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 4-(2-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- la 3-(3-pyridinyl) 1H 1,2,4-triazol 1-butanamine,
- la 4-(3-pyridinyl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- 35 - la 2-(2-pyridinyl) thiazol 4-butanamine,
- la 2-phénylthiazol 4-butanamine,
- la 4-(4-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
- l'isoquinoléine 4-butanamine,

- la quinazoline 4-butanamine,
  - la 4,5-diphényl 1H-imidazol 1-butanamine,
  - la 4-(3-méthoxyphényl) 1H-imidazol 1-butanamine,
  - la 4-(4-(trifluorométhoxy) phényl) 1H-imidazol 1-butana-
- 5 mine,
- la 1,2,3,6-tétrahydro 1,3-diméthyl 2,6-dioxo 7H-purine 7-
- butanamine,
- la 2-(4-pyridinyl) thiazol 4-butanamine,
  - la 1H-indol 1-butanamine,
- 10 - la 2-(3-pyridinyl) thiazol 4-butanamine
- ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche2732684  
N° d'enregistrement  
nationalFA 512256  
FR 9504089

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	EP-A-0 596 802 (ROUSSEL UCLAF) 11 Mai 1994 * le document en entier *	1-16
X	JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 97, no. 14, 9 Juillet 1975 DC US, pages 4095-4104, XP 000560270 K. MUTAI ET AL 'Synthetic spectroscopic models. Intramolecular stacking interactions between indole and connected nucleic acid bases. Hypochromism and fluorescence.' * page 4096 - page 4099 *	15,16
X	JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, no. 2, 1976 WEINHEIM DE, pages 336-347, XP 000560280 A. BOTTA 'Ein einfacher Zugang zu 2-(aminoalkyl)substituierten, fünf- und sechsgliedrigen Heterocyclen.' * tableau 1 *	15,16
X	DE-A-21 10 227 (FARBENFABRIKEN BAYER AG) 26 Octobre 1972 * exemples *	15,16
X	US-A-3 906 000 (MCMANUS JAMES M) 16 Septembre 1975 * exemples *	15,16
X	JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 29, no. 4, Avril 1986 WASHINGTON US, pages 523-530, XP 000560282 W. B. WRIGHT ET AL 'Tromboxane synthetase inhibitors and antihypertensive agents.1. N-[1H-imidazol-1-yl)alkyl]aryl amides and N-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)alkyl]aryl amides.' * page 524 *	15,16
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07H C07D A61K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
25 Janvier 1996		Moreno, C
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 (3.82) (POC13)

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 34, no. 11, Novembre 1969 EASTON US, pages 3240-3248, XP 000560356 N. J. LEONARD & R. F. LAMBERT 'Synthetic spectroscopic models related to coenzymes and base pairs. VI. The synthesis of arylalkyl-6,7-dimethylisoalloxazines, spectroscopic model compounds related to flavin-adenine dinucleotide.' * page 3245, colonne 1, ligne 32 - ligne 59 *	15, 16
X	GAZZETTA CHIMICA ITALIANA, vol. 105, no. 9-10, 1975 ROMA, IT, pages 1083-1092, XP 000560960 F. MINISCI ET AL 'Nucleophilic character of alkyl radicals. XI. New methods of homolytic aromatic alkylation by intra- and intermolecular reactions of N-oxides of trialkylamines.' * page 1086 *	15, 16
X	YAKUGAKU ZASSHI, vol. 76, no. 6, 1956 pages 644-648, XP 000560764 K. FUJII 'Studies on the synthesis of phenothiazine derivatives. III. On the reduction of 10-b-cyanoethylphenothiazines in the presence of secondary amines and the syntheses of N,N'-tetrasubstituted propylenediamine derivatives by the reduction of b-cyanoethylamine derivatives.' * tableau IV *	15, 16
X	GB-A-921 507 (STERLING DRUG INC.) 20 Mars 1963 * exemples *	15, 16
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
25 Janvier 1996		Moreno, C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		

1  
EPO FORM 1503 03.82 (P04C13)

RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche2732684  
N° d'enregistrement  
nationalFA 512256  
FR 9504089

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	JUSTUS LIEBIGS ANNALEN DER CHEMIE, vol. 559, 1948 WEINHEIM DE, pages 1-42, XP 000560360 C. SCHÖPF ET AL 'Über die Polymeren des Piperideins.' * le document en entier *	15,16
X	US-A-4 517 310 (DIAMOND JULIUS ET AL) 14 Mai 1985 * exemple 1 *	15,16
X	US-A-4 542 145 (WRIGHT JR WILLIAM B ET AL) 17 Septembre 1985 * exemples 1-3 *	15,16
A	FR-A-2 697 524 (ROUSSEL UCLAF) 6 Mai 1994 * le document en entier *	1
A	EP-A-0 487 411 (ROUSSEL UCLAF) 27 Mai 1992 * le document en entier *	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
Date d'achèvement de la recherche		Examinateur
25 Janvier 1996		Moreno, C
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		

1

EPO FORM 1503 (03.82) (POMC13)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**